

## ケテンの炭素-窒素二重結合を有する化合物に対する反応研究

著者	丹羽 龍史
号	244
発行年	1985
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/15752">http://hdl.handle.net/10097/15752</a>

氏 名（本籍）  
に 丹      わ 羽      りゅう 龍      じ 史

学 位 の 種 類      薬      学      博      士

学 位 記 番 号      薬      第      2 4 4      号

学位授与年月日      昭和 6 0 年      7 月 1 0 日

学位授与の要件      学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目      ケテンの炭素一窒素二重結合を有する化合物に対する反応研究

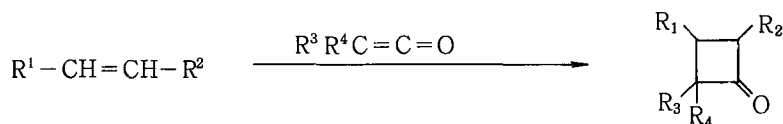
（主 査）

論 文 審 査 委 員    教授 山 中      宏      教授 金 子    主 税

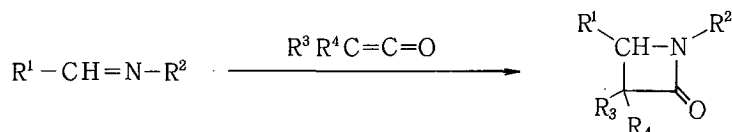
教授 福 本    圭一郎

# 論文内容要旨

1877年Wallachは抱水クロラールをフェロシアンカリの水溶液で処理し、反応成績体としてジクロル酢酸を好収率で得た。彼はその反応においてクロラール ( $\text{CCl}_3\text{CHO}$ ) から脱塩化水素化された  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$  なる化合物を反応中間体と想定した。これがケテンの文献上最初の記載である。以来ケテンの化学には膨大な研究が積み重ねられている。しかもその中心は、ケテンの炭素-炭素二重結合への〔2+2〕付加によるシクロブタノン生成反応である。

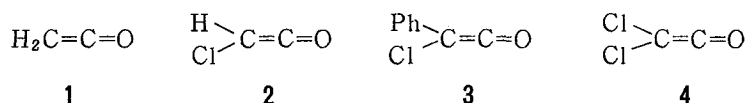


$\beta$ -ラクタムの化学がさかんになってきて以来、炭素-窒素二重結合に対する〔2+2〕付加が注目されているが、未検討の分野が多い。



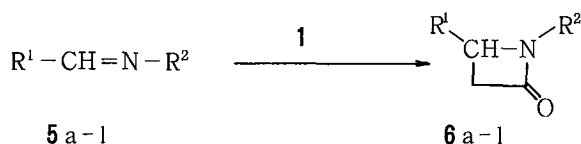
またヘテロ原子を有する共役ジエンに対するケテンの〔2+3〕あるいは〔2+4〕環化付加も知られており、ケテンは医薬品の合成子としても興味を持たれ、複素環合成のための試薬として注目すべき化合物と考えられる。

このようなことから著者は含窒素複素環化合物の合成を目的とし、未検討部分の多い炭素-窒素二重結合を有する化合物に対するケテンの反応を検討した。用いたケテンは、ketene (1), chloroketene (2), chlorophenylketene (3), dichloroketene (4) の4種である。



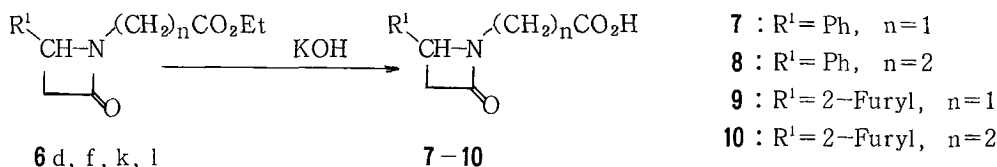
## 第1章 N-Arylideneamine と Ketene との反応

シッフ塩基 (5a-1) を無溶媒で加熱しながら ketene (1) と反応させ、3位無置換 2-アゼチジノン (6a-1) を得た。これらの〔2+2〕環化付加反応は、Staudinger らの ketene (1) と benzylideneamine (5a) について指摘した高温下でなくとも容易に進行することが判った。

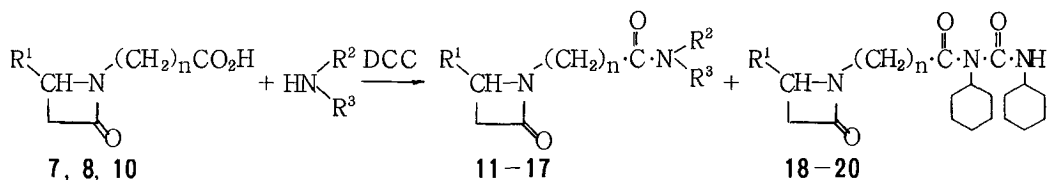


- |   |  |
|---|--|
| a : $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Ph},$                                 | g : $R^1 = \text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}, R^2 = \text{Ph},$                  |
| b : $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Cyclohexyl}$                          | h : $R^1 = \text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}, R^2 = \text{Cyclohexyl}$           |
| c : $R^1 = \text{Ph}, R^2 = t\text{Bu}$                                 | i : $R^1 = \text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}, R^2 = t\text{Bu}$                  |
| d : $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$            | j : $R^1 = 2\text{-Furyl}, R^2 = \text{Ph}$                                  |
| e : $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2 t\text{Bu}$          | k : $R^1 = 2\text{-Furyl}, R^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$            |
| f : $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | l : $R^1 = 2\text{-Furyl}, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ |

次に得られたエステル (6 d, f, k, l) を室温で水酸化カリウムで処理すると  $\beta$ -ラクタム環が保持されたカルボン酸 (7-10) が得られた。



さらに 7, 8, 10 と種々のアミンとを dicyclohexylcarbodiimide (DCC) を用い反応させ、アミド体 (11-17) と副生物として 7, 8, 10 に DCC が付加した化合物 (18-20) を得た。

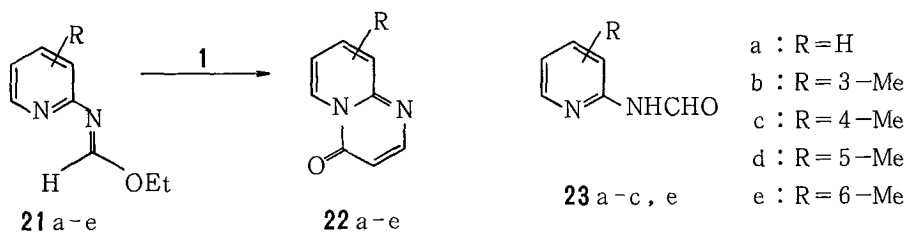


- |  |                                  |
|--|----------------------------------|
| 11 : $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Ph}, n=1$                                       | 18 : $R^1 = \text{Ph}, n=1$      |
| 12 : $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}, n=1$      | 19 : $R^1 = \text{Ph}, n=2$      |
| 13 : $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}, n=2$      | 20 : $R^1 = 2\text{-Furyl}, n=2$ |
| 14 : $R^1 = 2\text{-Furyl}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Ph}, n=2$                                  |                                  |
| 15 : $R^1 = 2\text{-Furyl}, R^2 = R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2, n=2$        |                                  |
| 16 : $R^1 = 2\text{-Furyl}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}, n=2$ |                                  |
| 17 : $R^1 = 2\text{-Furyl}, R^2 = R^3 = (\text{CH}_2)_4, n=2$                                      |                                  |

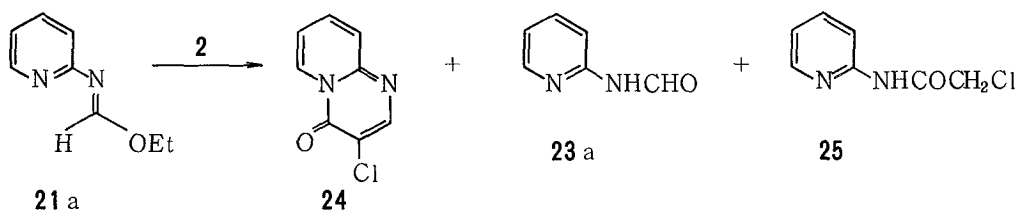
また 6 l とピロリジンとを加熱還流し 17 を得た。

## 第2章 2-Ethoxymethyleneaminopyridine とケテンとの反応

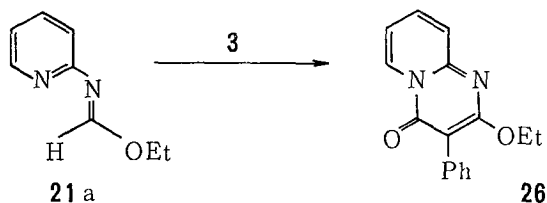
ピリジン環炭素-窒素二重結合と共役した炭素-窒素二重結合からなる 1,3-diaza-1,3-diene 構造を有する 2-ethoxymethyleneaminopyridine 同族体 (21a-e) と ketene (1) との反応を行ない、〔2+4〕付加体であるピリドピリミジン (22a-e) を得た。この際、エトキシメチレン部の加水分解によるホルミル体 (23a-c, e) も副生した。



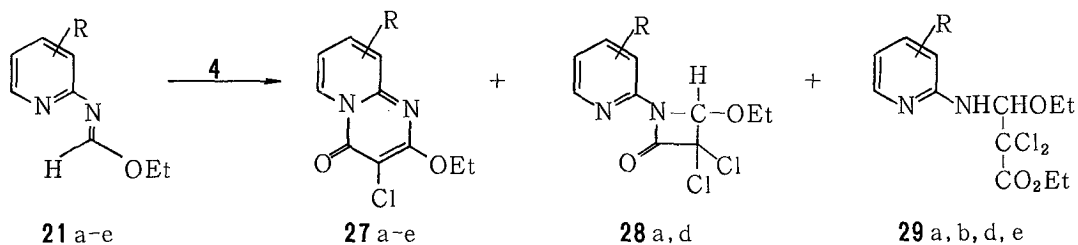
**21 a** と chloroketene (**2**) との反応も殆ど同様であってピリドピリミジン (**24**) の他にホルムアミド (**23 a**) およびクロロアセトアミド (**25**) が生成する。



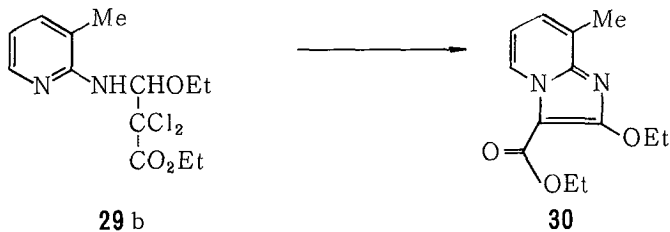
しかし chlorophenylketene (**3**) との反応は副生物を与えることなくピリドピリミジン (**26**) のみを与えた。



また dichloroketene (**4**) との反応からピリドピリミジン (**27 a-e**) の他に〔2+2〕付加体である 2-アゼチジノン (**28 a, d**) を得た。さらにプロピオン酸誘導体 (**29 a, b, d, e**) が得られた。

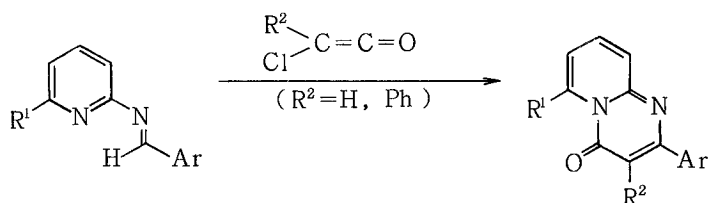


なお、化合物 (**29 b**) は室温放置によりイミダゾピリジン (**30**) に移行する。



### 第3章 2-Arylideneamino-N-heterocycle とケテンとの反応

本反応においては ketene (1) を用いると樹脂化がおこり、生成物の確認にはいたらなかったが、ハロケテン (2-4) とは容易に反応し、2-arylideneaminopyridine (31a, b, 32a, b) と chloroketene (2) および chlorophenylketene (3) との反応からはピリドピリミジン (33a, b-36a, b) を得た。



**31 a** : Ar = Ph, R<sup>1</sup> = H

b : Ar = Ph, R<sup>1</sup> = Me

**32 a** : Ar = 2-Furyl, R<sup>1</sup> = H

b : Ar = 2-Furyl, R<sup>1</sup> = Me

**33 a** : Ar = Ph, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H

b : Ar = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H

**34 a** : Ar = 2-Furyl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H

b : Ar = 2-Furyl, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H

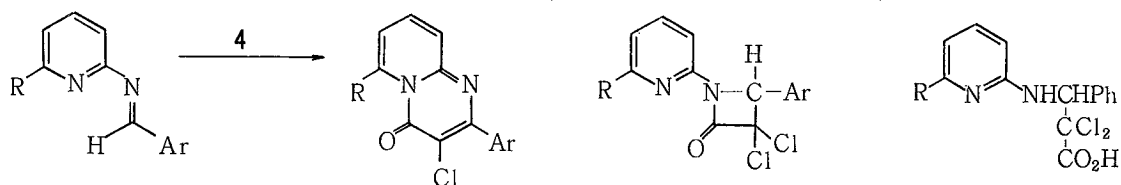
**35 a** : Ar = Ph, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph

b : Ar = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph

**36 a** : Ar = 2-Furyl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph

b : Ar = 2-Furyl, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph

次に **31**, **32** を dichloroketene (4) と反応させると、ピリドピリミジン (**37 a, b**, **38 a, b**) の他に [2+2] 付加体である 2-アゼチノン (**39**, **40**) およびカルボン酸 (**41 a, b**) を得た。



**31 a, b**, **32 a, b**

**37 a** : R = H, Ar = Ph

b : R = Me, Ar = Ph

**38 a** : R = H, Ar = 2-Furyl

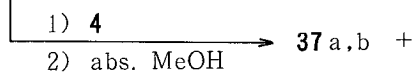
b : R = Me, Ar = 2-Furyl

**39** : R = H, Ar = Ph

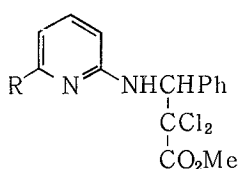
**40** : R = H, Ar = 2-Furyl

**41 a** : R = H

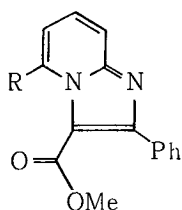
b : R = Me



**37 a, b** +



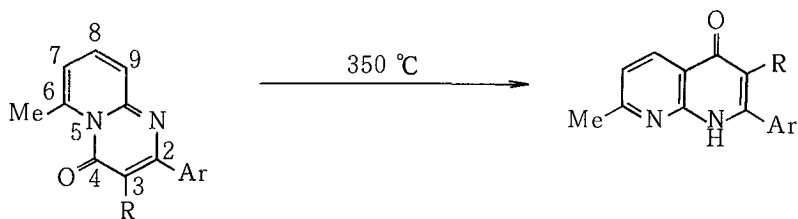
**42 a** : R = H  
b : R = Me



**43 a** : R = H  
b : R = Me

この際、反応液を無水メタノールで処理するとピリドピリミジンの他に化合物 (42 a, b) が得られた。42 a, b をトリエチルアミン存在下加熱還流しイミダゾピリジン (43 a, b) へ導いた。

6-メチルピリドピリミジン (33 b-38 b) を加熱し 1,8-ナフチリジン (44-47) へ導いた。



33 b : Ar = Ph, R = H

44 : Ar = Ph, R = H

34 b : Ar = 2-Furyl, R = H

45 : Ar = 2-Furyl, R = H

35 b : Ar = Ph, R = Ph

46 : Ar = Ph, R = Ph

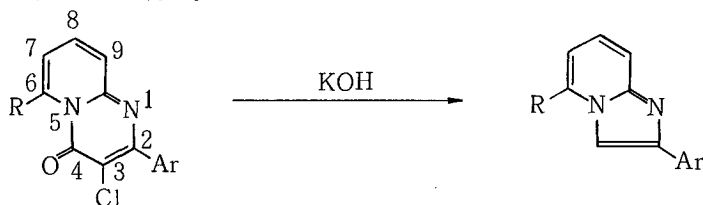
36 b : Ar = 2-Furyl, R = Ph

47 : Ar = 2-Furyl, R = Ph

37 b : Ar = Ph, R = Cl

38 b : Ar = 2-Furyl, R = Cl

また 3-クロルピリドピリミジン (37 a, b, 38 a, b) を水酸化カリウムで処理しイミダゾピリジン (48-51) を得た。



37 a : Ar = Ph, R = H

48 : Ar = Ph, R = H

b : Ar = Ph, R = Me

49 : Ar = Ph, R = Me

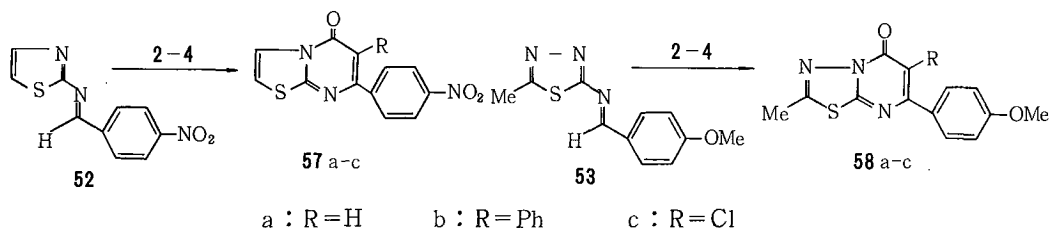
38 a : Ar = 2-Furyl, R = H

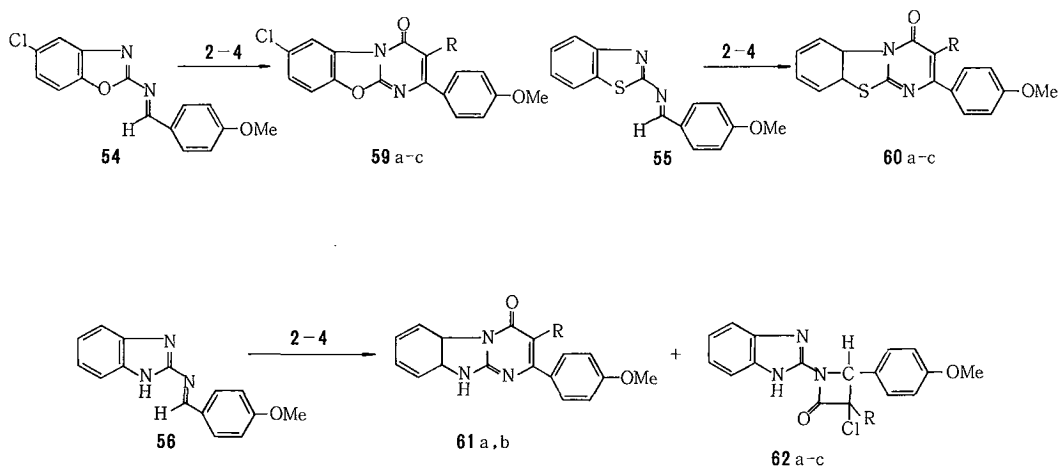
50 : Ar = 2-Furyl, R = H

b : Ar = 2-Furyl, R = Me

51 : Ar = 2-Furyl, R = Me

次に各種複素 5 員環化合物の 2 位アミノ化体と芳香族アルデヒドより得られる 1,3-diaza-1,3-diene (52-56) とハロケテン (2-4) との反応を行なった。複素環が thiazole, thiazadiazole, benzoxazole, benzothiazole いずれの場合も [2+2] 付加体はまったく得られず, [2+4] 付加体のみを得た。しかし benzimidazole の場合にはむしろ [2+2] 付加体である 2-アゼチノンが [2+4] 付加体に優先して得られた。

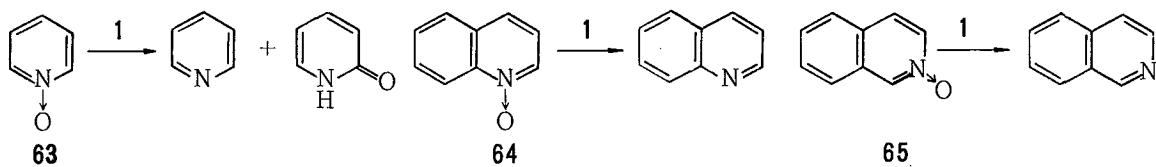




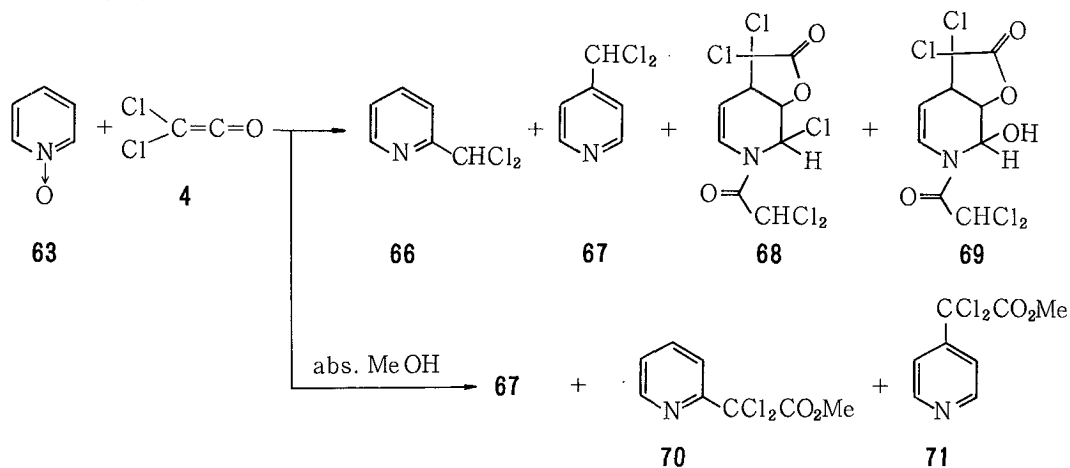
#### 第4章 Pyridine 1-Oxide およびその同族体とケテンとの反応

Pyridine 1-oxide (**63**) と ketene (**1**) との反応を行なったところ pyridine と 2-pyridone の生成を確認した (反応機構は省略する)。

Quinoline 1-oxide (**64**) および isoquinoline 2-oxide (**65**) からは quinoline および isoquinoline を確認した。



**63** と dichloroketene (**4**) との反応からは 2-dichloromethylpyridine (**66**), 4-dichloromethylpyridine (**67**), フロピリジン (**68**, **69**) を得た。

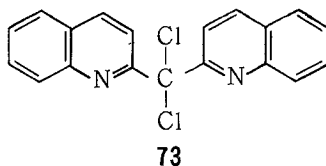
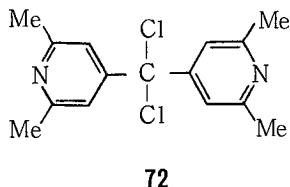




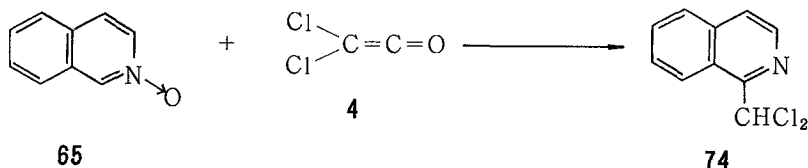
またこの反応において反応後無水メタノールで処理し **67** の他にエステル (**70**, **71**) を得た。

また各種メチルピリミジン 1-オキシドと dichloroketene (**4**) との反応は 2-または 4-ジクロロメチル体を与えた。

同様に 2,6-dimethylpyridine 1-oxide および quinoline 1-oxide からは 2-または 4-ジクロロメチル体の他に bis (2,6-dimethyl-4-pyridyl) dichloromethane (**72**) および bis-(2-quinolyl) dichloromethane (**73**) が得られた。



さらに **65** と dichloroketene (**4**) との反応からは 1-ジクロロメチル体を得られた。

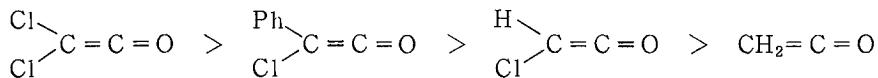


## 結 論

従来、シッフ塩基と ketene とは反応しにくいとされていたが、無溶媒で加熱下 ketene を導入することにより比較的緩和な条件下に〔2+2〕付加が進行し 2-アゼチジノンを与えることが判った。本反応は 3 位無置換 2-アゼチジノンの合成に利用できると考えられる。

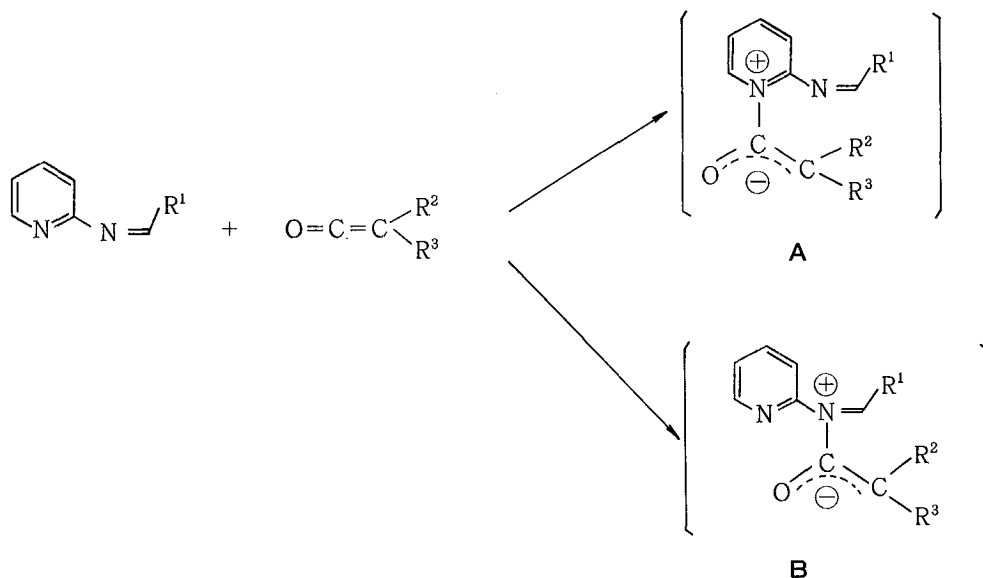
1,3-Diaza-1,3-diene とケテンとの反応機構を要約すると次の通りである。

ピリジン環内窒素に対しケテンのカルボニル炭素は求電子反応を起こし、zwitter ion 中間体 (**A**) を経て〔4+2〕付加体を与える。また側鎖窒素に対してもケテンのカルボニル炭素は同様の求電子反応を起こし、対応する中間体 (**B**) を経て〔2+2〕付加体を与える。この二つの反応の選択性は次のように説明出来る。すなわち、ケテンの求核試薬に対する反応性は



の順である。

一方、基質側の二つの窒素の求核性は環内窒素の方が側鎖窒素よりも強いと考えられる。従って、最も反応性の高い dichloroketene は求電子攻撃の選択性が低下し、中間体 (**A**, **B**) を形成して〔2+4〕および〔2+2〕付加体を与えたと考えられる。それに対して、その他のケテンは中間体 (**A**) を経て〔2+4〕付加体を与えるものであろう。



ピリジン、キノリンあるいはイソキノリンのような芳香族アミンN-オキシドと dichloro-ketene との反応は ketene, diphenylketene および dimethylketene との反応と異なり,〔2+3〕または〔2+2+5〕付加に由来すると考えられるジクロルメチル体を与えた。

以上ケテンを用いて各種炭素-窒素二重結合を有する化合物への付加反応を検討した。その結果, ケテンが種々の複素環化合物の合成に応用できることを明らかにした。

## 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、極めてユニークな反応性を持つことで注目されているケテンおよびその関連化合物が、炭素-窒素二重結合に対し、どのように反応するかという面を深く追求した反応論的な労作であるが、他面、医薬品開拓に新たな素材を提供するという、合成的側面も併せ持つ、すぐれた内容を含んでいる。

すなわち、論文提出者はまずシッフ塩基内の炭素-窒素二重結合に対するケテンおよびクロルケテン類の反応を検討し、 $\beta$ -ラクタム環が形成されることを見出した。 $\beta$ -ラクタム環は、抗菌活性発現のためには極めて確率の高い母核であることが認められており、而も提出者の方法によれば、各種の官能基を、簡単に母核上に導入できるので、医薬品化学に及ぼす影響も大きいものと思われる。

次で提出者は、炭素-窒素二重結合が分子内で共役する系について検討し、この場合には〔4 + 2〕付加反応が起り、含窒素6員環化合物が生成することを確認した。すなわち、2-アミノピリジンのエトキシメチレン体との反応、或は2-アリリデンアミノピリジン類との反応では、ケテンの種類にかかわらず、原則として、ピリドピリミジン類が得られる。また本反応は他の複素環についても認められ、2-アミノチアゾールでも、ほぼ同じ結果が得られた。

この反応は、合成面から見た場合、新しい双環性複素環を構築する手段を提供したことになり、合成医薬品開拓に寄与することが大きいものと考えられる。

最後に提出者は、ピリジンやキノリンのN-オキシドとジクロルケテンとの反応を検討し、ピリジン環上に炭素官能基を導入する新手法を見出している。この部分の研究は未だ合成的に確立しているとは言い難いが、導入される炭素官能基がジクロルメチル基とか、ジクロル酢酸基といった、合成的に利用性の広いものなので、その発展が大いに期待されるものである。

本研究を通じ、提出者の検討は論理的にも欠点はなく、実験的にも正確であることが認められる。とくに、それぞれの反応の機構に対する推論は明快である。前述の如く、提出者が見出した反応は、反応論的にも興味深く、合成化学的にも利用価値が高いものと判断される。

以上の理由により、丹羽龍史提出の研究論文は、学位論文に値する内容を持つものと認定する。